

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Zorkaptil[®], 25 mg, tablete

Zorkaptil[®], 50 mg, tablete

INN: kaptopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 25 mg kaptoprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna tableta sadrži 25 mg laktoze.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 50 mg kaptoprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna tableta sadrži 50 mg laktoze.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Četvrtaste, bikonveksne tablete zaobljenih ivica, bele boje sa unakrsnom podeonom linijom na jednoj strani. Mogu imati slab miris na sumpor. Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Ovalne, blago bikonveksne tablete zaobljenih ivica, bele boje sa podeonom linijom na jednoj strani. Mogu imati slab miris na sumpor. Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Arterijska hipertenzija: Terapija blage do umerene hipertenzije. Kod teške hipertenzije koristi se ukoliko standardna terapija nije raspoloživa ili ukoliko nije efikasna.

Srčana insuficijencija: Kaptopril je indikovano u terapiji kongestivne srčane insuficijencije. Lek treba koristiti zajedno sa diureticima i, ukoliko je potrebno, sa digitalisom i beta-blokatorima. Kod pacijenata koji primaju doze veće od 100 mg na dan sa ili bez diuretika, sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom, primena kaptoprila treba da bude pod kontrolom specijaliste.

Infarkt miokarda:

Kratkotrajna terapija (4 nedelje): kaptopril je indikovano kod klinički stabilnih pacijenata u prva 24 sata nakon infarkta.

Dugotrajna prevencija simptomatske srčane insuficijencije: kaptopril je indikovano kod klinički stabilnih pacijenata sa asimptomatskom i simptomatskom disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija $\leq 40\%$) nakon infarkta miokarda u cilju poboljšanja preživljavanja, odlaganja simptomatske srčane insuficijencije, smanjenja hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i smanjenja incidence rekurentnog infarkta miokarda i intervencija koronarne revaskularizacije.

Pre početka terapije srčanu funkciju treba ispitati putem radionuklidne ventrikulografije ili ehokardiografije.

Dijabetesna nefropatija tip I: kaptopril je indikovano u terapiji makroproteinurijske dijabetesne nefropatije (mikroalbuminurija veća od 30 mg/dan) kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom (videti odeljak 5.1). Kaptopril može da spreči progresiju bubrežne bolesti i smanji pojavu udruženih kliničkih događaja, kao što su dijaliza, transplantacija bubrega i smrtni ishod.

Kaptopril može da se uzima sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje treba da bude individualno u skladu sa kliničkim karakteristikama pacijenta (videti odeljak 4.4) i odgovorom krvnog pritiska na terapiju. Maksimalna dnevna preporučena doza je 150 mg.

Odrasli:

Hipertenzija:

Terapija kaptoprilom sprovodi se najmanjom efikasnom dozom, koja se dalje prilagođava u skladu sa potrebama pacijenta.

Preporučena početna doza je 25-50 mg dnevno, podeljena u dve doze. Doza se može postepeno povećavati, u intervalima od najmanje 2 nedelje, do 100-150 mg/dan podeljena u dve doze do postizanja optimalnog krvnog pritiska. Kaptopril se može primenjivati sam ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Doziranje jednom dnevno može biti prikladno kada se istovremeno primenjuje drugi antihipertenziv, kao što je tiazidni diuretik.

Kod osoba sa veoma izraženom aktivnošću sistema renin-angiotenzin-aldosteron (hipovolemija, renovaskularna hipertenzija, srčana dekompenzacija), terapija se započinje primenom pojedinačne doze od 6,25 mg ili 12,5 mg. Terapija se započinje pod strogim medicinskim nadzorom. Nakon toga, ove doze se daju dva puta dnevno. Doze mogu postepeno da se povećaju do 50 mg dnevno u jednoj ili dve doze i, ako je neophodno, do 100 mg dnevno u jednoj ili dve doze.

Kongestivna srčana insuficijencija:

Terapija kongestivne srčane insuficijencije kaptoprilom započinje se pod strogim medicinskim nadzorom. Uobičajena početna doza je 6,25-12,5 mg, dva ili tri puta dnevno. Titriranje do doze održavanja (75-150 mg dnevno) sprovodi se pažljivo, u skladu sa terapijskim odgovorom, kliničkim statusom i podnošljivošću terapije. Maksimalna dnevna doza je 150 mg u podeljenim dozama. Doza se može postepeno povećavati, u intervalima od najmanje 2 nedelje, da bi se procenio odgovor pacijenta na terapiju.

Infarkt miokarda:

Kratkotrajna terapija: Terapija kaptoprilom se započinje u bolnici što pre nakon pojave znakova i/ili simptoma kod hemodinamski stabilnih pacijenata. Primeniti test dozu od 6,25 mg, nakon 2 sata dati dozu od 12,5 mg, a 12 sati kasnije dozu od 25 mg. Od narednog dana, kaptopril se primenjuje u dozi od 100 mg dnevno, podeljeno u dve doze, tokom 4 nedelje (ukoliko nema neželjenih hemodinamskih

reakcija). Na kraju 4-nedeljnog perioda, stanje pacijenta treba ponovo proceniti pre nego što se donese odluka o daljoj terapiji u postinfarktnom stadijumu.

Hronična terapija: ukoliko terapija kaptoprilom nije započeta u prva 24 sata nakon akutnog infarkta miokarda, preporučuje se da se terapija otpočne između trećeg i šesnaestog dana nakon infarkta miokarda, kada se postignu neophodni uslovi za terapiju (stabilna hemodinamika i tretiranje rezidualne ishemije). Terapiju treba započeti u bolnici pod strogom kontrolom (posebno krvnog pritiska) sve dok se ne postigne doza od 75 mg. Početna doza mora biti mala (videti odeljak 4.4) naročito kod pacijenata koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak na početku terapije. Ukoliko nema neželjenih hemodinamskih reakcija, terapiju treba započeti dozom od 6,25 mg, zatim 12,5 mg, 3 puta dnevno tokom 2 dana, a zatim 25 mg 3 puta dnevno. Preporučena doza za efikasnu kardioprotekciju tokom dugotrajne primene je 75-150 mg dnevno, podeljeno u dve ili tri doze. U slučaju simptomatske hipotenzije, kao i kod srčane insuficijencije, doze diuretika i drugih vazodilatatora treba smanjiti u cilju postizanja doze održavanja kaptoprila. Ukoliko je neophodno, dozu kaptoprila treba korigovati u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta. Kaptopril se može primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje infarkta miokarda, kao što su trombolitici, beta-blokatori i acetilsalicilna kiselina.

Dijabetesna nefropatija tip I:

Preporučena dnevna doza je 75-100 mg u podeljenim dozama. Ukoliko smanjenje krvnog pritiska nije zadovoljavajuće primenom kaptoprila kao monoterapije, kaptopril može da se koristi u kombinaciji sa drugim antihipertenzivima, kao što su diuretici, beta-blokatori, lekovi sa centralnim delovanjem ili vazodilatatori.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:

Imajući u vidu da se kaptopril izlučuje primarno putem bubrega, kod osoba sa oštećenjem funkcije bubrega treba smanjiti dozu ili produžiti dozni interval. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukoliko je potrebna konkomitantna primena diuretika, preporučuje se primena diuretika Henleove petlje (furosemid), a ne tiazidnih diuretika.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se primena sledećih dnevnih doza kako bi se sprečila akumulacija kaptoprila u organizmu:

Klirens kreatinina (mL/min/1,73 m²)	Početna dnevna doza (mg)	Maksimalna dnevna doza (mg)
> 40	25-50	150
21-40	25	100
10-20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Stariji pacijenti:

Kao i u slučaju primene drugih antihipertenzivnih lekova, kod starijih pacijenata koji mogu imati oslabljenu funkciju bubrega ili druge organske disfunkcije, treba razmotriti primenu manjih početnih doza kaptoprila (6,25 mg dva puta dnevno) (videti podnaslov „Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega“ i odeljak 4.4).

Dozu treba titrirati u skladu sa odgovorom krvnog pritiska i davati najmanju dozu kojom se postiže adekvatna kontrola krvnog pritiska.

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost kaptoprila kod dece nisu još ustanovljeni. Primenu kaptoprila kod dece i adolescenata treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom. Početna doza kaptoprila je 0,3 mg/kg telesne mase. Kod pacijenata koji zahtevaju posebne mere opreza (deca sa oštećenjem funkcije bubrega, prevremeno rođena deca, novorođenčad i odojčad, jer njihova funkcija bubrega nije ista kao kod starije dece i odraslih) početna doza kaptoprila je 0,15 mg/kg telesne mase. Generalno, kod dece kaptopril se

primenjuje tri puta dnevno, ali se doza i interval doziranja prilagođavaju u skladu sa odgovorom pacijenta na terapiju.

Tablete leka Zorkaptil 25 mg se mogu podeliti na dve jednake doze i moguće je postići dozu od 12,5 mg. Dozu od 6,25 mg nije moguće postići primenom leka Zorkaptil 25 mg.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Zorkaptil tablete se mogu uzimati pre, tokom ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na kaptopril, bilo koji drugi lek iz grupe ACE inhibitora ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Pacijenti sa angioneurotskim edemom nakon primene ACE inhibitora u anamnezi,
- Hereditarni/idiopatski angioneurotski edem,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- Istovremena primena kaptoprila sa preparatima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- Istovremena primena kaptoprila sa lekovima koji sadrže kombinaciju sakubitril/valsartan. Primena kaptoprila se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje primenjene doze leka koji sadrži sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5),
- Dojenje (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trudnoća:

Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati tokom trudnoće. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za upotrebu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, terapija ACE inhibitorima se mora prekinuti odmah i, ukoliko je moguće, treba započeti terapiju drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Hipotenzija:

Hipotenzija se retko zapaža kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata. Simptomatska hipotenzija se češće javlja kod hipertenzivnih pacijenata sa hipovolemijom ili hiponatremijom izazvanom primenom snažnih diuretika, ishranom sa smanjenim unosom soli, povraćanjem, prolivom ili hemodijalizom. Smanjenje volumena tečnosti i/ili soli treba korigovati pre započinjanja primene ACE inhibitora, a treba razmotriti i mogućnost započinjanja terapije manjim dozama leka.

Zbog povećanog rizika od pojave hipotenzije, pacijentima sa srčanom insuficijencijom se preporučuju manje početne doze ACE inhibitora. Stepent smanjenja krvnog pritiska je najveći na početku terapije; ovaj efekat se stabilizuje u toku jedne do dve nedelje i generalno se, u roku od dva meseca, vraća na nivo pre terapije bez pada terapijske efikasnosti leka. Takođe je, kod ovih pacijenata, potreban oprez prilikom svakog povećanja doze kaptoprila ili diuretika.

Kao i tokom primene drugih antihipertenziva, prekomerno sniženje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim bolestima može povećati rizik od nastanka infarkta miokarda ili moždanog udara. U slučaju pojave hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj. Može biti potrebna nadoknada tečnosti intravenskom primenom fiziološkog rastvora.

Odojčad, posebno novorođenčad, mogu biti osetljivija na negativne hemodinamske efekte kaptoprila. Prijavljeni su slučajevi preteranog, produženog i nepredvidivog pada krvnog pritiska sa pratećim komplikacijama, uključujući oliguriju i konvulzije.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili unilateralnom stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima. Gubitak renalne funkcije može biti praćen samo malim promenama u vrednostima serumskog kreatinina. Kod ovih pacijenata terapija se započinje pod strogim medicinskim nadzorom, primenom manjih doza, pažljivim podešavanjem doze i praćenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega:

Učestalost neželjenih reakcija na kaptopril direktno je povezana sa funkcijom bubrega budući da se lek primarno izlučuje putem bubrega. U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 40 mL/min), početnu dozu kaptoprila treba uskladiti prema vrednostima klirensa kreatinina (videti odeljak 4.2), a zatim prema individualnom terapijskom odgovoru. Rutinska kontrola koncentracije kalijuma i kreatinina predstavlja deo uobičajene kliničke prakse kod ovih pacijenata.

Doza ne sme biti veća od one koja je neophodna za adekvatnu kontrolu krvnog pritiska i mora se smanjiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Procena pacijenata mora da uključi procenu funkcije bubrega (kontrola koncentracije kreatinina i kalijuma) pre i tokom trajanja terapije u odgovarajućim vremenskim intervalima. Pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega generalno ne treba lečiti kaptoprilom.

Preosetljivost/angioedem:

Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima može doći do angioedema ekstremiteta, lica, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa ili larinksa. Angioedem se može javiti bilo kada u toku terapije. Međutim, u retkim slučajevima, može da se razvije težak angioedem nakon dugotrajne terapije ACE inhibitorima. U tom slučaju, treba odmah prekinuti terapiju i pratiti pacijenta bez otpuštanja iz bolnice, sve dok se simptomi potpuno ne povuku. U slučajevima kada otok zahvata lice i usne, simptomi se uglavnom povlače bez terapije, iako primena antihistaminika može biti korisna u povlačenju simptoma. Angioedem koji zahvata jezik, glotis ili larinks može da izazove opstrukciju disajnih puteva i samim tim može da bude sa smrtnim ishodom. U tom slučaju treba hitno primeniti odgovarajuću terapiju, koja uključuje primenu supkutanog rastvora adrenalina 1:1000 (0,3-0,5 mL) i/ili mera za obezbeđenje prohodnosti disajnih puteva. Pacijenta treba hospitalizovati i pratiti najmanje 12 do 24 sata bez otpuštanja iz bolnice sve do kompletnog povlačenja simptoma.

Ustanovljeno je da pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima, a pripadnici su crne rase, imaju veći rizik od angioedema u poređenju sa pacijentima koji pripadaju beloj rasi. Pacijenti koji su ranije imali angioedem koji nije bio povezan sa primenom ACE inhibitora imaju veći rizik od pojave angioedema u toku terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem se takođe retko javlja kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima. Ovi pacijenti imaju abdominalni bol (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima bez prethodne pojave facijalnog angioedema i uz normalne vrednosti C1-esteraze. Angioedem se dijagnostikuje uz pomoć dijagnostičkih metoda kao što je CT, ultrazvuk ili tokom hirurške intervencije. Simptomi su nestajali nakon obustavljanja tretmana ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba diferencijalno dijagnostički razmotriti kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima i imaju abdominalni bol (videti odeljak 4.8).

Kontraindikovana je istovremena primena kaptoprila sa lekom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema. Terapija lekom sakubitril/valsartan ne sme biti započeta ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od poslednje primenjene doze kaptoprila. Takođe, terapija kaptoprilom ne sme biti započeta pre isteka 36 sati od poslednje primenjene doze leka sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema

(oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratorne insuficijencije) (videti odeljak 4.5). Povećan oprez je neophodan ukoliko se započinje terapija sa racekadotrilom, mTOR inhibitora (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju neki od ACE inhibitora.

Kašalj: Zabeležena je pojava kašlja usled primene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prekida terapije.

Insuficijencija jetre:

Retko, primena ACE inhibitora je udružena sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i progredira do fulminantne hepatične nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije razjašnjen. Kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kod kojih dođe do razvoja žutice ili izrazitog povećanja enzima jetre, treba prekinuti terapiju i nastaviti odgovarajuće lečenje.

Hiperkalemija:

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat verovatno nije od značaja kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju bubrega. Ipak, do nastanka hiperkalemije može doći kod pacijenata koji imaju poremećaj funkcije bubrega i/ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretike koji štede kalijum, suplemente koji sadrže kalijum (uključujući supstitucionu terapiju solima kalijuma), trimetoprim ili kotrimoksazol (trimetoprim-sulfometoksazol) i naročito antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina.

Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a preporučuje se i stalno praćenje funkcije bubrega i koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija sa litijumom:

Ne preporučuje se istovremena primena kaptoprila i litijuma, zbog potenciranja toksičnosti litijuma (videti odeljak 4.5).

Stenoza aorte i mitralne valvule/opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:

ACE inhibitore treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa valvularnom opstrukcijom leve komore i drugim opstrukcijama izvodnog trakta srca. Treba izbegavati primenu kaptoprila u slučaju kardiogenog šoka i značajne hemodinamske opstrukcije.

Neutropenija/agranulocitoza:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su zabeleženi kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i kaptopril. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika. Kaptopril treba veoma oprezno koristiti kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega, sa kolagenom vaskularnom bolešću, na imunosupresivnoj terapiji, terapiji alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom ovih faktora. Kod nekih od ovih pacijenata bile su zabeležene ozbiljne infekcije koje u pojedinim slučajevima nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju.

Ukoliko se kaptopril koristi kod ovih pacijenata, savetuje se praćenje leukocita i diferencijalne krvne slike pre početka terapije, a zatim nadalje na svake dve nedelje u prva 3 meseca terapije kaptoprilom, a zatim periodično. Za vreme terapije, pacijente treba savetovati da prijave bilo koji znak infekcije (npr. suvoća grla, groznica), i odrediti broj leukocita. U slučaju potvrđene (neutrofili $< 1000/\text{mm}^3$) ili suspektne neutropenije terapiju kaptoprilom i konkomitantnim lekovima treba prekinuti (videti odeljak 4.5).

Kod većine pacijenata broj neutrofila se brzo vraća na normalne vrednosti, nakon prekida terapije kaptoprilom.

Proteinurija:

Proteinurija se uglavnom može javiti kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili usled primene relativno velikih doza ACE inhibitora.

Ukupna proteinurija, veća od 1 g dnevno bila je zabeležena kod 0,7% pacijenata na terapiji kaptoprilom. Većina pacijenata je imala dokaza o bubrežnoj bolesti i/ili su primali relativno velike doze kaptoprila (više od 150 mg dnevno) ili i jedno i drugo. Nefrotski sindrom se javio kod otprilike jedne petine pacijenata sa proteinurijom. U većini slučajeva proteinurija se smanjila ili potpuno nestala nakon 6 meseci, nezavisno od toga da li je terapija kaptoprilom bila prekinuta ili nastavljena. Parametri funkcije bubrega, kao što su urea i kreatinin bili su retko izmenjeni kod pacijenata sa proteinurijom.

Kod pacijenata sa već postojećim oboljenjem bubrega treba ispitati prisustvo proteina u urinu (prvi jutarnji urin) pre početka terapije, a zatim periodično.

Iako je kod pojedinih pacijenata sa proteinurijom biopsijom otkrivena membranozna glomerulopatija, uzročno-posledična povezanost sa primenom kaptoprila nije potvrđena.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije:

U retkim slučajevima zabeležene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima koji su bili podvrgnuti tretmanu desenzibilizacije toksinom opnokrilaca. Kod istih pacijenata, ove reakcije su bile izbegnute kada je terapija ACE inhibitorom bila privremeno prekinuta i ponovo su se javljale nakon nenamernog vraćanja terapije. Zbog toga se savetuje oprez kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a podvrgavaju se postupku desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije za vreme dijalize sa visoko propusnim membranama/lipoproteinska afereza:

U skorijim kliničkim ispitivanjima zabeležena je visoka incidenca anafilaktoidnih reakcija kod pacijenata na hemodijalizi sa visoko propusnim membranama (npr. AW 69) ili za vreme lipoproteinske afereze uz korišćenje adsorbensa dekstran-sulfata kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Prema tome, ovu kombinaciju treba izbegavati. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugih tipova dijalize, membrana ili primenu druge grupe antihipertenziva.

Hirurške intervencije/anestezija:

Hipotenzija se može javiti kod pacijenata nakon većih hirurških zahvata ili tokom primene anestetičkih lekova za koje se zna da mogu smanjiti pritisak. Kaptopril blokira stvaranje angiotenzina II sekundarno na kompenzatorno oslobađanje renina. Zbog toga može nastati hipotenzija koja se koriguje nadoknadom tečnosti.

Rizik od hipokalemije:

Kombinovana primena ACE inhibitora i tiazidnih diuretika ne isključuje mogućnost nastanka hipokalemije. Treba redovno kontrolisati koncentracije kalijuma u serumu.

Dijabetes melitus:

Neophodno je pažljivo kontrolisati glikemiju kod pacijenata sa dijabetesom, koji su prethodno lečeni oralnim antidijabeticima ili insulinom, naročito u toku prvog meseca terapije ACE inhibitorima.

Funkcija bubrega kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Nakon dugotrajne terapije kaptoprilom, kod nekih pacijenata može se razviti stabilno povećanje koncentracije uree, nitrata i kreatinina u serumu > 20% iznad normalnih vrednosti. Kod vrlo malog broja pacijenata, uglavnom sa prethodno postojećom teškom bolešću bubrega, potrebno je prekinuti terapiju zbog progresivnog povećavanja koncentracije kreatinina.

Etničke razlike:

Kao i drugi ACE inhibitori, kaptopril ima slabije antihipertenzivno dejstvo kod pripadnika crne za razliku od drugih rasa, najverovatnije zbog veće prevalence malih koncentracija renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Dokazano je da kombinovana primena ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Prema tome, ne preporučuje se dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se dvostruka blokada smatra neophodnom, ova terapija može da se sprovodi samo pod nadzorom lekara specijaliste u svrhu pažljivog praćenja renalne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II ne smeju da se istovremeno primenjuju kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek Zorkaptil sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Diuretici koji štede kalijum, suplementi koji sadrže kalijum ili supstituciona terapija solima kalijuma:

Iako koncentracije kalijuma u serumu uglavnom ostaju u granicama normalnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji uzimaju kaptopril moguća je pojava hiperkalemije. Značajno povećanje koncentracije kalijuma u serumu može nastati pri upotrebi diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili soli koje se daju za supstituciju kalijuma u organizmu. Potreban je povećan oprez ukoliko se kaptopril primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji mogu dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu, kao što je trimetoprim ili kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, kao što npr. deluje amilorid. Iz tog razloga, kombinovana primena kaptoprila i navedenih lekova se ne preporučuje. Ukoliko je kombinovana primena indikovana, treba je sprovoditi oprezno i uz stalno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Ciklosporin:

Pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i ciklosporina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin:

Pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i heparina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleove petlje):

Prethodna primena velikih doza diuretika pre započinjanja terapije kaptoprilom, može dovesti do hipovolemije i povećati rizik od hipotenzije (videti odeljak 4.4). Hipotenzivni efekat može biti smanjen prekidom terapije diureticima, povećanjem unosa tečnosti ili soli ili započinjanjem terapije malim dozama kaptoprila. Međutim, klinički značajne interakcije lekova nisu uočene u posebnim kliničkim studijama sa hidrohlortiazidom ili furosemidom.

Antagonisti alfa-adrenergičkih receptora:

Istovremena primena antagonista alfa-adrenergičkih receptora može da potencira antihipertenzivno dejstvo kaptoprila i povećati rizik od ortostatske hipotenzije.

Drugi antihipertenzivni lekovi:

Kaptopril se može bezbedno primenjivati sa drugim često propisivanim antihipertenzivnim lekovima (npr. beta-blokatori i blokatori kalcijumovih kanala sa produženim dejstvom). Istovremena primena ovih lekova može pojačati hipotenzivno dejstvo kaptoprila. Potreban je oprez prilikom terapije nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima (kao što je minoksidil).

Terapija akutnog infarkta miokarda:

Kaptopril se kod pacijenata sa infarktom miokarda može istovremeno koristiti sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

Litijum:

Pri istovremenoj primeni litijuma sa ACE inhibitorima zabeleženo je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i povećanje njegove toksičnosti. Istovremena primena tiazidnih diuretika i ACE inhibitora može dodatno da poveća već postojeći rizik od toksičnosti litijuma. Ne preporučuje se primena kaptoprila sa litijumom, ali ukoliko je ova kombinacija zaista neophodna savetuje se redovno praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotici:

ACE inhibitori mogu da pojačaju hipotenzivno dejstvo određenih tricikličnih antidepresiva i antipsihotika (videti odeljak 4.4). Može doći do nastanka posturalne hipotenzije.

Alopurinol, prokainamid, citostatici ili imunosupresivi:

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od pojave leukopenije, naročito ako se ACE inhibitori koriste u dozama većim od trenutno preporučenih.

Probenecid:

Renalni klirens kaptoprila je smanjen u prisustvu probenecida.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL):

Opisano je da nesteroidni antiinflamatorni lekovi (kao što su indometacin, ibuprofen) i ACE inhibitori imaju aditivan uticaj na povećanje koncentracije kalijuma u serumu uz smanjenje funkcije bubrega. Ovi efekti su uglavnom reverzibilne prirode. Retko može nastati akutna bubrežna insuficijencija, naročito kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, kao što su stariji ili dehidrirani pacijenti. Hronična primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova može smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Klonidin:

Smatra se da antihipertenzivno dejstvo kaptoprila može biti odloženo kada se pacijenti leče klonidinom prevode na terapiju kaptoprilom.

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora. Pacijente treba pažljivo pratiti.

Antidijabetici:

Farmakološke studije su pokazale da ACE inhibitori, uključujući kaptopril, mogu pojačati hipoglikemijsko dejstvo insulina i oralnih antidijabetika kao što su derivati sulfoniluree, kod pacijenata sa dijabetesom. Ukoliko dođe do ove veoma retke interakcije, može biti potrebno smanjenje doze antidijabetika za vreme istovremene terapije sa ACE inhibitorima.

Biohemijsko ispitivanje:

Kaptopril može da prouzrokuje lažno pozitivni test na aceton u urinu.

Blokatori angiotenzin II receptora ili aliskiren:

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) u kombinaciji sa primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina ili aliskirena dolazi do češće pojave neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i pogoršanje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog leka koji deluje na sistem RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema:

Kontraindikovana je istovremena primena kaptoprila sa lekom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3 i 4.4). Pacijenti koji u isto vreme uzimaju racekadotril, inhibitore proliferacijskih signala (mTOR inhibitore, npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin imaju veći rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

Pacijenti koji u isto vreme uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) imaju veći rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora u prvom trimestru trudnoće (videti odeljak 4.4). ACE inhibitori su kontraindikovani u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji ukazuju na teratogenost ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće još uvek nisu potvrđeni; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se potvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ukoliko je moguće započeti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Primena ACE inhibitora za vreme drugog i trećeg trimestra trudnoće može dovesti do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (insuficijencija bubrega, hipotenzija i hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko je postojala izloženost ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i glave. Odojčad čije su majke uzimale tokom trudnoće ACE inhibitore, treba pažljivo posmatrati zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na veoma male koncentracije kaptoprila u majčinom mleku (videti odeljak 5.2). Iako se smatra da ove koncentracije nisu klinički značajne, ne preporučuje se primena kaptoprila za vreme dojenja prevremeno rođene dece i tokom prvih nekoliko nedelja nakon porođaja, zbog potencijalnog rizika od nastanka kardiovaskularnih i bubrežnih neželjenih dejstava, kao i zbog toga što nema dovoljno kliničkih iskustava.

Primena kaptoprila za vreme dojenja starije odojčadi smatra se opravdanom samo ukoliko je neophodno za majku, a kod deteta treba pratiti eventualnu pojavu bilo kakvih neželjenih dejstava.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom primene kaptoprila, kao i drugih antihipertenzivnih lekova, može biti smanjena sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, naročito na početku terapije, nakon promene režima doziranja kao i tokom istovremene primene sa alkoholom, ali ovi efekti zavise od individualne osetljivosti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva kaptoprila su rangirana prema učestalosti pojavljivanja, korišćenjem sledeće konvencije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sljedeća neželjena dejstva su zabeležena tokom terapije kaptoprilom i/ili ACE inhibitorima:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: neutropenija/agranulocitoza (videti odeljak 4.4), pancitopenija, naročito kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4), anemija (uključujući aplastičnu i hemolitičku anemiju), trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija, autoimunska poremećaj i/ili pozitivan titar antinuklearnih antitela (ANA).

Poremećaji metabolizma i ishrane

Povremeno: smanjen apetit.

Retko: anoreksija.

Veoma retko: hiperkalemija, hiponatremija, hipoglikemija (videti odeljak 4.4).

Psihijatrijski poremećaji

Često: insomnija.

Veoma retko: stanje konfuzije, depresija.

Poremećaji nervnog sistema

Često: disgeuzija (reverzibilni i samoograničavajući poremećaj čula ukusa), vrtoglavica.

Povremeno: glavobolja, parestezija.

Retko: pospanost.

Veoma retko: cerebrovaskularni događaj, uključujući cerebrovaskularnu insuficijenciju, sinkopa.

Poremećaji oka

Veoma retko: zamagljen vid.

Kardiološki poremećaji

Povremeno: tahikardija, aritmija, angina pectoris, palpitacije.

Veoma retko: srčani zastoji, kardiogeni šok.

Vaskularni poremećaji

Povremeno: hipotenzija (videti odeljak 4.4), *Raynaud*-ov sindrom, naleti crvenila, bledilo, ortostatska hipotenzija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: suv, iritirajući neproduktivni kašalj (videti odeljak 4.4) i dispneja.

Veoma retko: bronhospazam, rinitis, alergijski alveolitis/eozinofilna pneumonija.

Gastrointestinalni poremećaji

Često: mučnina, povraćanje, epigastrične smetnje, peptički ulkus, dispepsija, gubitak čula ukusa (obično reverzibilan nakon prekida terapije), iritacija želuca, bol u abdomenu, dijareja, konstipacija, suva usta.

Retko: gubitak telesne mase i apetita, stomatitis/aftozne ulceracije, angioedem tankog creva (intestinalni angioedem).

Veoma retko: glositis, pankreatitis (zapaljenje sluzokože pankreasa).

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko: oštećena funkcija jetre,olestaza (uključujući žuticu), hepatitis, hepatična nekroza, povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti bilirubina, transaminaza i alkalne fosfataze u krvi.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: svrab sa ili bez osipa, i alopecija.

Povremeno: angioedem (videti odeljak 4.4).

Veoma retko: urtikarija, *Steven Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme*, fotosenzitivne reakcije, eritrodermija, pemfigoid i ekfolijativni dermatitis, psorijaza i psorijazni dermatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma retko: mijalgija, artralgiya.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Retko: oštećenje funkcije bubrega, bubrežna insuficijencija, poliurija, oligurija, polakiurija.

Veoma retko: nefrotski sindrom.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko: impotencija, erektilna disfunkcija, ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: bol u grudima, zamor, malaksalost, astenija.

Veoma retko: groznica.

Ispitivanja

Veoma retko: proteinurija, eozinofilija, povećane koncentracije kalijuma u serumu, smanjene koncentracije natrijuma u serumu, povećane koncentracije uree, kreatinina i bilirubina u serumu, smanjene koncentracije hemoglobina, hematokrita, smanjen broj leukocita i trombocita, pozitivan titar antinuklearnih antitela (ANA), ubrzana sedimentacija eritrocita.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja kaptoprilom su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaj elektrolita i bubrežna insuficijencija.

Terapija

Potrebno je preduzeti mere za sprečavanje resorpcije leka (npr. gastrična lavaža, primena adsorbenasa i natrijum sulfata u prvih 30 minuta nakon ingestije) i ubrzanu eliminaciju treba sprovesti ukoliko je ingestija bila nedavna. Ukoliko se razvije hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i brzo sprovesti nadoknadu tečnosti i elektrolita. Treba razmotriti primenu angiotenzin II receptora. Bradikardiju ili izraženu vagusnu reakciju treba tretirati atropinom. Može se u pojedinim situacijama razmotriti i primena *pacemaker*-a.

Kaptopril može da se eliminiše iz cirkulacije hemodijalizom. Kaptopril se ne može adekvatno eliminisati peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; inhibitori ACE, monokomponentni.

ATC šifra: C09AA01

Kaptopril je visoko specifičan kompetitivni inhibitor angiotenzin I konvertujućeg enzima (ACE inhibitor).

Korisni terapijski efekat ACE inhibitora nastaje prvenstveno kao rezultat supresije renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Renin je endogeni enzim koji se sintetiše u bubrežima i oslobađa u cirkulaciju gde konvertuje angiotenzinogen u angiotenzin I, relativno neaktivan deka-peptid. Angiotenzin I se zatim pod dejstvom angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) peptidildipeptidaze, konvertuje u angiotenzin II. Angiotenzin II je potentni vazokonstriktor, odgovoran za arterijsku vazokonstrikciju i povećanje krvnog pritiska kao i za stimulaciju sekrecije aldosterona iz nadbubrežnih žlezda. Inhibicija angiotenzin konvertujućeg enzima dovodi do smanjenja koncentracije angiotenzina II u plazmi čime se smanjuje vazopresorna aktivnost i dolazi do smanjene sekrecije aldosterona. Iako je ovo smanjenje malo, može dovesti do blagog povećanja koncentracije kalijuma u serumu sa istovremenim gubitkom natrijuma i tečnosti. Prekid negativne povratne sprege angiotenzina II na sekreciju renina ima za posledicu povećanje aktivnosti renina u plazmi.

Još jedna funkcija angiotenzin I konvertujućeg enzima (ACE) je razgradnja snažnog vazodepresornog kininskog peptida bradikina do inaktivnih metabolita. Na taj način, inhibicija ovog enzima dovodi do povećane aktivnosti cirkulišućeg i lokalnog sistema kalikrein-kinin što aktivira prostaglandinski sistem i doprinosi perifernoj vazodilataciji. Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi hipotenzivnom dejstvu ACE inhibitora i da je odgovoran za neka neželjena dejstva.

Do maksimalnog smanjenja krvnog pritiska dolazi za najviše 60 do 90 minuta nakon oralne primene pojedinačne doze kaptoprila. Trajanje dejstva je dozno-zavisno. Smanjenje krvnog pritiska je progresivno, tako da za postizanje maksimalnog terapijskog efekta može biti potrebno nekoliko nedelja. Kaptopril i tiazidni diuretici imaju aditivno dejstvo na smanjenje krvnog pritiska.

Kod pacijenata sa hipertenzijom, kaptopril dovodi do smanjenja krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju bez kompenzatornog povećanja srčane frekvence i retencije vode ili natrijuma.

U hemodinamskim ispitivanjima, kaptopril je izazvao značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Generalno, nije bilo klinički značajnih promena u renalnom protoku ili brzini glomerularne filtracije. Kod većine pacijenata, antihipertenzivno dejstvo započinje nakon 15 do 30 minuta nakon oralne primene kaptoprila, a maksimalno dejstvo se postizalo nakon 60 do 90 minuta. Do maksimalnog smanjenja krvnog pritiska primenom propisanih doza kaptoprila došlo je posle 3 do 4 nedelje terapije.

U propisanim dnevnim dozama, antihipertenzivno dejstvo perzistira čak i tokom dugotrajne primene. Privremeni prekid terapije kaptoprilom ne izaziva brzo ili prekomerno povećanje krvnog pritiska (*rebound* efekat). Terapija hipertenzije kaptoprilom dovodi do smanjenja hipertrofije leve komore.

Hemodinamska ispitivanja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom su pokazala da kaptopril izaziva smanjenje perifernog sistemskog otpora i porast venskog kapaciteta. Na taj način, smanjeni su *pre-load* i *after-load* srca (smanjenje komorskog pritiska punjenja). Takođe, tokom terapije kaptoprilom primećeno je i povećanje minutnog volumena, radnog kapaciteta i kapaciteta vežbanja pri naporu. U velikoj placebo-kontrolisanoj studiji na pacijentima sa disfunkcijom leve komore (LVEF $\leq$ 40%), nakon infarkta miokarda, bilo je pokazano da kaptopril (primenjen između trećeg i šesnaestog dana nakon infarkta) produžava vreme preživljavanja i smanjuje kardiovaskularni mortalitet. To se kasnije manifestuje odlaganjem razvoja simptomatske srčane insuficijencije i smanjenjem potrebe za hospitalizacijom usled srčane insuficijencije, u poređenju sa placebom. Takođe, u poređenju sa

placebom, zabeležena je smanjena učestalost reinfarkta kao i smanjena potreba za procedurama kardijalne revaskularizacije i/ili potreba za dodatnom terapijom diureticima i/ili digitalisom ili povećanjem njihovih doza.

Retrospektivna analiza je pokazala da kaptopril smanjuje pojavu rekurentnih infarkata i potrebu za srčanom revaskularizacijom (ništa od navedenog nije bilo zadati kriterijum u studiji).

Druga velika, placebo-kontrolisana studija na pacijentima sa infarktom miokarda je pokazala da kaptopril (primenjen u prva 24 sata nakon infarkta i nadalje tokom mesec dana) značajno smanjuje ukupni mortalitet nakon 5 nedelja u poređenju sa placebom. Pozitivni efekat kaptoprila na ukupni mortalitet je postojao i nakon jedne godine. Nije utvrđen negativan efekat primenjene terapije prvog dana u odnosu na rani mortalitet.

Dokazano je kardioprotektivno dejstvo kaptoprila bez obzira na uzrast i pol pacijenta, lokalizaciju infarkta i kombinovanu primenu sa drugim lekovima uz dokazanu efikasnost u postinfarktnom periodu (trombolitici, beta-blokatori, acetilsalicilna kiselina).

Dijabetesna nefropatija Tip I

U placebo-kontrolisanoj, multicentričnoj dvostruko slepoj kliničkoj studiji, kod pacijenata sa insulin zavisnim dijabetesom (tip I) i pridruženom proteinurijom, sa ili bez hipertenzije (istovremena primena drugih antihipertenziva za kontrolu krvnog pritiska je bila dozvoljena), kaptopril je značajno smanjio (za 51%) vreme udvostručavanja početne koncentracije kreatinina u poređenju sa placebom. Takođe, u odnosu na placebo, incidenca terminalne renalne insuficijencije (dijaliza, transplantacija) ili smrti su takođe bile značajno manje u grupi na kaptoprilu (51%). Kod pacijenata sa dijabetesom i mikroalbuminurijom dvogodišnja terapija kaptoprilom smanjila je ekskreciju albumina.

Efekti terapije kaptoprilom na očuvanje renalne funkcije su dodatna korist koja se može postići uz korist od smanjenja krvnog pritiska.

Dve velike randomizovane kontrolisane kliničke studije (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivale primenu kombinacije ACE inhibitora sa antagonistom receptora angiotenzina II.

ONTARGET studija je uključivala pacijente sa prethodnom cerebrovaskularnom ili kardiovaskularnom bolešću ili dijabetes melitusom tip 2 koji su bili pridruženi sa potvrđenim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena na pacijentima obolelim od dijabetes melitusa tip 2 i dijabetesne nefropatije.

Ove studije su pokazale da ne postoji značajan koristan efekat za renalne i/ili kardiovaskularne ishode i za mortalitet, ali je bio zapažen veći rizik od hiperkalemije, akutnog bubrežnog oštećenja i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Imajući u vidu slične farmakodinamske karakteristike ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba koristiti istovremeno u kombinovanoj terapiji kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila klinička studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili antagonistu receptora angiotenzina II kod pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili obe. Studija je pre vremena prekinuta, jer je zapažen povećan rizik od neželjenih ishoda. Smrt usled kardiovaskularnog oboljenja i moždani udar bili su češći u grupi koja je dobijala aliskiren, nego u grupi koja je dobijala placebo. Takođe, neželjeni događaji i teški neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su češće prijavljivani u grupi koja je dobijala aliskiren nego u placebo grupi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Prosečna minimalna resorpcija iznosi 75%. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se nakon 60 do 90 minuta. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu smanjuje resorpciju kaptoprila za 30 do 40%. U proseku se 25 do 30% cirkulišućeg leka vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Kaptopril je aktivan nakon oralne primene i ne zahteva biotransformaciju da bi ispoljio dejstvo.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije nepromenjenog kaptoprila iz plazme je oko 2 sata. Više od 95% resorbovanog leka se izlučuje urinom tokom 24 časa; 40 – 50% u nepromenjenom obliku, a ostatak u vidu inaktivnih disulfid metabolita (kaptopril disulfid i kaptopril cistein disulfid). Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do akumulacije leka u organizmu, pa je kod njih potrebno smanjiti dozu i/ili produžiti dozni interval (videti odeljak 4.2).

U studijama na životinjama pokazano je da kaptopril ne prolazi u značajnoj meri hematoencefalnu barijeru.

Dojenje

Prema podacima dobijenim iz ispitivanja dvanaest žena koje su uzimale oralno kaptopril u dozi od 100 mg tri puta dnevno, u izveštaju se navodi da srednja vrednost maksimalnih koncentracija leka u mleku iznosi 4,7 mikrograma/L i postiže se 3,8 sati nakon uzimanja doze. Na osnovu ovih podataka, maksimalna dnevna doza koju bi odojče moglo da primi iznosi manje je od 0,002% dnevne doze koju dobija majka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na životinjama za vreme organogeneze nisu pokazala teratogeno dejstvo kaptoprila, ali je kaptopril pokazao fetotoksično dejstvo kod nekoliko životinjskih vrsta, uključujući fetalnu smrt tokom kasne trudnoće, zastoj u razvoju i postnatalni mortalitet kod pacova. Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama za ispitivanje bezbednosti leka, studijama toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali druga štetna dejstva kaptoprila.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Stearinska kiselina

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Stearinska kiselina

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Nakon prvog otvaranja lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju i upotrebiti ga u roku od 6 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Zorkaptil, 25 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aluminijumski blister u kome se nalazi 20 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 20 tableta (ukupno 40 tableta) i Uputstvo za lek.

Zorkaptil, 50 mg, tablete:

Unutrašnje pakovanje je višedozni kontejner HDPE bele boje sa LDPE zatvaračem bele boje, u kome se nalazi ukupno 40 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan višedozni kontejner sa 40 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM A.D. VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:

Zorkaptil, tablete, 40 x (25 mg): 515-01-00586-23-001

Zorkaptil, tablete, 40 x (50 mg): 515-01-00587-23-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.09.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.10.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2023.